

## ⑫ 公開特許公報 (A)

昭56-49359

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>

C 07 D 215/22

// A 61 K 31/495

識別記号

A A B

A A E

A A H

A A N

A B F

A E M

庁内整理番号

7306-4C

⑬ 公開 昭和56年(1981)5月2日

発明の数 1

審査請求 未請求

(全 10 頁)

⑭ カルボスチリル誘導体

⑯ 特 願 昭54-125562

⑰ 出 願 昭54(1979)9月28日

⑱ 発 明 者 坂野和央

徳島市南蔵本町3丁目1の2

⑲ 発 明 者 藤岡孝文

徳島県板野郡松茂町笹木野字八

山開拓147番地の2

⑲ 発 明 者 大城靖男

徳島市中吉野町3丁目72番地の3

⑲ 発 明 者 中川量之

徳島市川内町大松774番地の1

⑳ 出 願 人 大塚製薬株式会社

東京都千代田区神田司町2丁目9番地

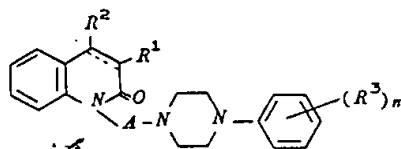
㉑ 代 理 人 弁理士 三枝英二 外2名

## 明 細 書

発明の名称 カルボスチリル誘導体

特許請求の範囲

① 一般式



〔式中  $R^1$  は水素原子又はフェニル基を、 $R^2$  は水素原子、フェニル基又は低級アルキル基を、 $R^3$  は低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子又はシアノ基を、 $A$  は水酸基を置換基として有することのある低級アルキレン基を、 $n$  は0又は1～3の整数をそれぞれ示す。またカルボスチリル骨格の3位及び4位の炭素間結合は一重結合又は二重結合を示す。〕

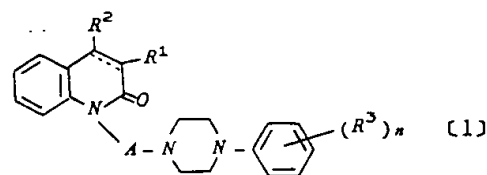
で表わされるカルボスチリル誘導体及びその塩、

発明の詳細な説明

本発明は新規なカルボスチリル誘導体に関する。

本発明のカルボスチリル誘導体は文献未載の新

規化合物であり、下記一般式〔1〕で表わされる。



〔式中  $R^1$  は水素原子又はフェニル基を、 $R^2$  は水素原子、フェニル基又は低級アルキル基を、 $R^3$  は低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子又はシアノ基を、 $A$  は水酸基を置換基として有することのある低級アルキレン基を、 $n$  は0又は1～3の整数をそれぞれ示す。またカルボスチ

リル骨格の3位及び4位の炭素間結合は一重結合又は二重結合を示す。]

本発明の化合物は抗ヒスタミン作用及び中枢神経抑制作用を有し、それ故抗ヒスタミン剤として例えばくしゃみ、鼻汁、目、鼻、喉の痒み等の呼吸気道のアレルギー症状、枯草熱、花粉症、急性じんましん、血管浮腫、蕁麻疹、アレルギー性鼻炎等の治療薬及び予防薬の用途に有用であり、また中枢神経抑制剤として例えば中枢性筋弛緩薬、睡眠導入薬、手術前薬、抗分裂病薬、神経症及び心身症治療薬、解熱鎮痛薬、鎮静剤、抗疎病薬等の用途に有用である。また本発明の化合物は低毒性であり、副作用が極めて少ないものである。

本明細書に於て、低級アルキル基としては例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブ

-3-

チリル誘導体に包含される代表的化合物を例示する。尚各化合物の3,4-位脱水素体とは、カルボスチリル骨格の3,4-位の結合が二重結合である化合物を表わすものとする。

- 1-[3-(4-フェニル-1-ピペラジニル)プロピル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル及びその3,4-位脱水素体
- 1-(4-フェニル-1-ピペラジニルメチル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル及びその3,4-位脱水素体
- 1-[2-(4-フェニル-1-ピペラジニル)エチル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル及びその3,4-位脱水素体
- 1-[4-(4-フェニル-1-ピペラジニル)ブチル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル及びその3,4-位脱水素体
- 1-[2-メチル-3-(4-フェニル-1-ピペラジニル)プロピル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル及びその3,4-位脱水素体

-5-

チル、~~tert~~-ブチル基等を挙げることができる。

低級アルコキシ基としては例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、~~tert~~-ブトキシ基等を挙げることができる。ハロゲン原子としては弗素原子、塩素原子、臭素原子及び碘素原子を挙げることができる。また水酸基を置換基として有することのある低級アルキレン基としては例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、2-メチルトリメチレン、1-メチルトリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、2-エチルエチレン、2,2-ジメチルトリメチレン、2-ヒドロキシトリメチレン、2-ヒドロキシテトラメチレン、3-ヒドロキシペンタメチレン基等を挙げることができる。

以下本発明の一般式(1)で表わされるカルボス

-4-

- 1-[2,2-ジメチル-3-(4-フェニル-1-ピペラジニル)プロピル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル及びその3,4-位脱水素体
- 1-[3-(4-(3-クロロフェニル)-1-ピペラジニル)プロピル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル及びその3,4-位脱水素体
- 1-[3-(4-(2-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル)プロピル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル及びその3,4-位脱水素体
- 1-[3-(4-(2,5-ジクロロフェニル)-1-ピペラジニル)プロピル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル及びその3,4-位脱水素体
- 1-[3-(4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル)プロピル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル及びその3,4-位脱水素体
- 1-[3-(4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル)プロピル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル及びその3,4-位脱水素体
- 1-[3-(4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-ピペラジニル)プロピル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル及びその3,4-位脱水素体

-6-

○ 1 - { 3 - { 4 - ( 4 - エトキシフェニル ) -  
1 - ビペラジニル } プロピル } - 3,4 - ジヒド  
ロカルボスチリル及びその 3,4 - 位脱水素体

○ 1 - { 3 - { 4 - ( 3,4 - ジメチルフェニル )  
- 1 - ビペラジニル } プロピル } - 3,4 - ジヒ  
ドロカルボスチリル及びその 3,4 - 脱水素体

○ 1 - { 5 - { 4 - ( 2,3 - ジメチルフェニル )  
- 1 - ビペラジニル } ベンチル } - 3,4 - ジヒ  
ドロカルボスチリル及びその 3,4 - 位脱水素体

○ 1 - { 3 - { 4 - ( 4 - エチルフェニル ) - 1  
- ビペラジニル } プロピル } - 3,4 - ジヒドロ  
カルボスチリル及びその 3,4 - 位脱水素体

○ 1 - { 3 - { 4 - ( 2 - メトキシ - 4 - クロル  
フェニル ) - 1 - ビペラジニル } プロピル } -  
3,4 - ジヒドロカルボスチリル及びその 3,4 -  
位脱水素体

○ 3 - フェニル - 1 - { 3 - { 4 - フェニル - 1  
- ビペラジニル } プロピル } - 3,4 - ジヒドロ  
カルボスチリル及びその 3,4 - 位脱水素体

○ 3 - フェニル - 1 - { 3 - { 4 - ( 2 - メトキ  
シフェニル ) - 1 - ビペラジニル } プロピル }  
- 3,4 - ジヒドロカルボスチリル及びその 3,4  
- 位脱水素体

○ 4 - フェニル - 1 - { 3 - { 4 - フェニル - 1  
- ビペラジニル } プロピル } - 3,4 - ジヒドロ  
カルボスチリル及びその 3,4 - 位脱水素体

○ 4 - フェニル - 1 - { 3 - { 4 - ( 4 - クロル  
フェニル ) - 1 - ビペラジニル } プロピル } -  
3,4 - ジヒドロカルボスチリル及びその 3,4 -  
位脱水素体

○ 1 - { 3 - { 4 - ( 3,4,5 - トリメトキシフェ  
ニル - 1 - ビペラジニル } プロピル } - 3,4 - ジ  
ヒドロカルボスチリル及びその 3,4 - 位脱水素  
体

○ 4 - メチル - 1 - { 3 - { 4 - フェニル - 1 -  
ビペラジニル } プロピル } - 3,4 - ジヒドロカ  
ルボスチリル及びその 3,4 - 位脱水素体

○ 4 - メチル - 1 - { 3 - { 4 - ( 2 - フルオ  
ロフェニル ) - 1 - ビペラジニル } プロピル } -  
3,4 - ジヒドロカルボスチリル及びその 3,4 -  
位脱水素体

○ 4 - イソプロピル - 1 - { 3 - { 4 - フェニル  
- 1 - ビペラジニル } プロピル } - 3,4 - ジヒ  
ドロカルボスチリル及びその 3,4 - 位脱水素体

-7-

-8-

○ 1 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - { 4 - フェニル -  
1 - ビペラジニル } プロピル } - 3,4 - ジヒド  
ロカルボスチリル及びその 3,4 - 位脱水素体

○ 1 - { 2 - ヒドロキシ - 4 - { 4 - フェニル -  
1 - ビペラジニル } プロピル } - 3,4 - ジヒドロ  
カルボスチリル及びその 3,4 - 位脱水素体

○ 3 - フェニル - 1 - { 2 - ヒドロキシ - 3 -  
( 4 - フェニル - 1 - ビペラジニル ) プロピル }  
- 3,4 - ジヒドロカルボスチリル及びその 3,4 -  
脱水素体

○ 4 - フェニル - 1 - { 2 - ヒドロキシ - 3 -  
( 4 - フェニル - 1 - ビペラジニル ) プロピル }  
- 3,4 - ジヒドロカルボスチリル及びその 3,4  
- 位脱水素体

○ 4 - メチル - 1 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - { 4  
- フェニル - 1 - ビペラジニル } プロピル } -  
3,4 - ジヒドロカルボスチリル及びその 3,4 -  
位脱水素体

○ 4 - フェニル - 1 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - { 4  
- ( 2 - フルオロフェニル ) - 1 - ビペラジニ  
ル } プロピル } - 3,4 - ジヒドロカルボスチリ  
ル及びその 3,4 - 位脱水素体

○ 1 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - { 4 - ( 2 - クロ  
ル ) - 1 - ビペラジニル } プロピル } - 3,4 -  
ジヒドロカルボスチリル及びその 3,4 - 位脱水  
素体

○ 1 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - { 4 - ( 2,5 - ジ  
クロルフェニル ) - 1 - ビペラジニル } プロピ  
ル } - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル及びその  
3,4 - 位脱水素体

○ 1 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - { 4 - ( 4 - フル  
オロフェニル ) - 1 - ビペラジニル } プロピル }  
- 3,4 - ジヒドロカルボスチリル及びその 3,4  
- 位脱水素体

○ 1 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - { 4 - ( 2 - メト  
キシフェニル ) - 1 - ビペラジニル } プロピル }  
- 3,4 - ジヒドロカルボスチリル及びその 3,4  
- 位脱水素体

○ 1 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - { 4 - ( 3,4,5 -  
トリメトキシフェニル ) - 1 - ビペラジニル }  
プロピル } - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル及  
びその 3,4 - 位脱水素体

○ 1 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - { 4 - ( 3,4 - ジ  
メトキシフェニル ) - 1 - ビペラジニル } プロ  
ピル } - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル及びそ  
の 3,4 - 位脱水素体

-9-

-515-

-10-

○ 1-12-ヒドロキシ-3-〔4-(4-メチルフェニル)-1-ピペラジニル〕プロピル〕-3,4-ジヒドロカルボスチリル及びその3,4-位脱水素体

○ 1-12-ヒドロキシ-3-〔4-(2,3-ジメチルフェニル)-1-ピペラジニル〕プロピル〕-3,4-ジヒドロカルボスチリル及びその3,4-位脱水素体

○ 1-12-ヒドロキシ-3-〔4-(<sup>4-</sup>メトキシフェニル)-1-ピペラジニル〕プロピル〕-3,4-ジヒドロカルボスチリル及びその3,4-位脱水素体

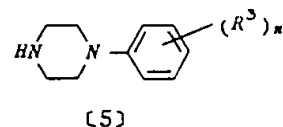
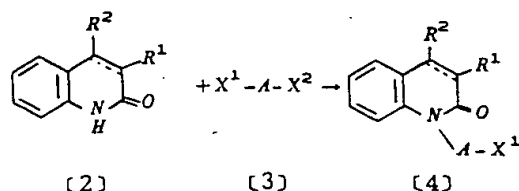
○ 1-12-ヒドロキシ-3-〔4-(3-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル〕プロピル〕-3,4-ジヒドロカルボスチリル及びその3,4-位脱水素体

上記一般式〔1〕で表わされる本発明の化合物は種々の方法により製造されるが、その好ましい一例を挙げれば例えば下記反応行程式-1に示す方法により製造される。

反応行程式-1

-11-

化合物と一般式〔3〕の化合物との使用割合としては特に制限されず広い範囲内で適宜選択すればよいが、通常前者に対して後者を等モル以上、好ましくは等モル～2倍モル量用いるのがよい。用いられる脱ハロゲン化水素剤としては例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属原子、ナトリウムアミド、カリウムアミド等のアルカリ金属アミド、水素化ナトリウム等を挙げることができ、また不活性溶媒としては例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコール、ジメチルエーテル等のエーテル類、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等を挙げることができる。該反応は通常0～70℃、好ましくは0℃～室温下にて行なわ



→ (1)

〔上式に於てX<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>はハロゲン原子を示す。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、A、n、及びカルボスチリル骨格の3位及び4位の炭素間結合は前記に同じ。〕

上記反応行程式-1に於て、一般式〔2〕で表わされる化合物と一般式〔3〕で表わされる化合物との反応は適当な不活性溶媒中脱ハロゲン化水素剤の存在下にて容易に実施される。一般式〔2〕の化

-12-

れ、一般に0.5～12時間程度で反応は終了する。斯くして一般式〔4〕で表わされる化合物が収得される。

一般式〔4〕で表わされる化合物と一般式〔5〕で表わされる化合物との反応は、無溶媒で又は通常の不活性溶媒中で、室温～200℃、好ましくは60～120℃の温度条件下数時間～24時間程度で完結する。用いられる不活性溶媒としては前記芳香族炭化水素類、前記エーテル類、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶剤をいずれも使用できる。上記反応はより有利には塩基性化合物を脱ハロゲン化水素剤として用いて行なわれる。該塩基性化合物としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウ

-13-

-14-

ム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムアミド、水素化ナトリウム、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ピリジン、キノリン等の第三級アミン類等を使用できる。また上記反応は、必要に応じ反応促進剤として、灰化カリウム、灰化ナトリウム等の灰化アルカリ金属化合物を添加することができる。上記反応における一般式〔4〕で表わされる化合物と、一般式〔5〕で表わされる化合物との使用割合は、特に限定されず通常前者に対し後者を等モル～過剰量好ましくは等モル～5倍モル、より好ましくは1～1.2倍モルとすればよい。

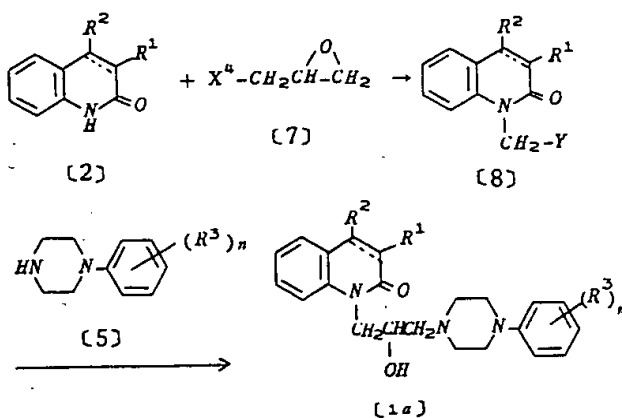
また上記一般式〔1〕で表わされる本発明の化合物は下記反応工程式-2に示す方法によつても製造される。

-15-

の化合物との反応は上述の一般式〔4〕の化合物と一般式〔5〕の化合物との反応と同様にして行なえばよい。

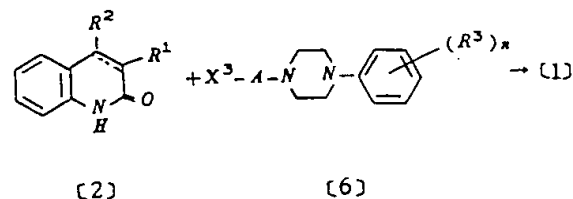
さらにまた上記一般式〔1〕で表わされる本発明の化合物のうちAが  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$  を示す化合物は下記反応工程式-3に示す方法によつても製造される。

## 反応工程式-3



-17-

## 反応工程式-2



〔上式に於てX<sup>3</sup>はハロゲン原子を示す。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、A、n、及びカルボスチリル骨格の3位及び4位の炭素間結合は前記に同じ。〕

反応工程式-2に於ける一般式〔2〕で表わされる化合物と一般式〔6〕で表わされる化合物との反応は上述の一般式〔2〕の化合物と一般式〔3〕の化合物との反応と同様にして行なえばよい。一般式〔6〕の化合物は例えば上記一般式〔5〕の化合物に一般式〔3〕の化合物を反応させることにより容易に取得される。一般式〔3〕の化合物と一般式〔5〕

-16-

〔上式に於てX<sup>4</sup>はハロゲン原子を、Yは基

$-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{X}^4$  又は基  $-\text{CH}(\text{O})\text{CH}_2$  をそれぞれ示す。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、n、及びカルボスチリル骨格の3位及び4位の炭素間結合は前記に同じ。〕

反応工程式-3に於て、一般式〔2〕で表わされる化合物と一般式〔7〕で表わされる化合物とを反応させるに際し、予め一般式〔2〕の化合物の1位の水素原子を例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属原子で置換しておくのが望ましい。斯かる置換は適当な不活性溶媒中にて一般式〔2〕の化合物に水素化ナトリウム、金属ナトリウム、金属カリウム、ナトリウムアミド等の塩基性化合物を反応させることにより容易に行なわれる。塩基性化合物の使用量としては一般式〔2〕の化合物に

-18-

対し通常等モル以上、好ましくは等モル～2倍モル量とするのがよい。また不活性溶媒としては例えばジオキサソ、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等を挙げることができる。該反応は通常0℃～室温付近にて行なわれ、一般に0.5～数時間程度で反応は終了する。

本発明では斯くして得られる一般式(2)の化合物の1位の水素原子がアルカリ金属原子で置換された化合物(以下「化合物(2a)」という)を次いで単離もしくは単離することなく、無溶媒下又は適当な不活性溶媒中にて一般式(7)の化合物と反応させればよい。用いられる溶媒としては前記芳香族炭化水素類、前記エーテル類、前記低級アルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等

-19-

に用いられる精製法、例えば分別再結晶法、カラムクロマトグラフィー等を選定して2,3-エポキシプロピル基を有する化合物又は3-ハロゲノ-2-ヒドロキシプロピル基を有する化合物を分離精製して、之等の夫々を一般式(5)で表わされる化合物と反応させることもできる。

一般式(8)で表わされる化合物と一般式(5)で表わされる化合物との反応は、無溶媒若しくは慣用の不活性溶媒中にて、室温～200℃好ましくは60～120℃にて行なわれ、通常数時間～24時間程度で完結する。上記反応において用いられる不活性溶媒としては、例えば前記芳香族炭化水素類、前記エーテル類、前記低級アルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等を挙げることができる。また上記反応におい

-21-

のケトン類、水等を挙げることができる。該反応において一般式(7)で表わされる化合物の使用量は、広い範囲で適宜選択できるが、化合物(2a)に対して通常等モル～過剰量好ましくは5～10倍モルとするのがよく、又反応温度は0℃～150℃で進行するものが好ましくは50～100℃で行なわれる。上記反応においては一般式(7)で表わされるエピハロゲノヒドリンは化合物(2a)の置換原子と反応して通常該化合物に(2,3-エポキシ)プロピル又は3-ハロゲノ-2-ヒドロキシプロピル基を与える。一般に反応生成物は、之等の混合物として得られる。

かくして得られる反応生成物は特に分離精製することなく混合物のまま引き続き一般式(5)で表わされる化合物と反応させることもでき、又一般

-20-

では、必要に応じて通常の塩基性化合物を添加することができる。該塩基性化合物としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムアミド、水素化ナトリウム等の無機塩基性化合物、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ピリジン、キノリン等の三級アミン類を例示できる。各原料の使用割合は、特に限定なく広い範囲で適宜選択すれば良いが、通常は一般式(8)で表わされる化合物に対し一般式(6)で表わされる化合物は等モル～過剰量好ましくは、等モル～5倍モル量最も好ましくは、等モル～1.2倍モル量用いられる。また上記一般式(1)で表わされる化合物のうち、カルボスチリル骨格の3,4-位の結合が一重結合である本発明化合物はこれを脱水素反応することにより

-22-

より上記結合が二重結合である本発明化合物に変換でき、またカルボスチリル骨格の3,4-位の結合が二重結合である本発明化合物はこれを還元することにより3,4-位の結合が一重結合である本発明化合物に変換できる。この場合には、分子内にハロゲン原子を有さない化合物であるのが望ましい。

本発明の一形式〔1〕で表わされるカルボスチリル誘導体は、医薬的に許容される酸を作用させることにより容易に酸付加塩とすることができる。該酸としては例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸、酢酸、シュウ酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マロン酸、メタンスルホン酸、安息香酸等の有機酸を挙げることができる。かくして得ら

-23-

スチリル14.0gを徐々に加え、さらに1時間搅拌を続ける。次に1-クロル-3-ブロムプロパン50gを加え室温で24時間搅拌する。反応液を飽和食塩水300ml中に投入し、有機層をクロロホルム抽出する。クロロホルムを水洗、脱水のち、クロロホルム留去後の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して無色油状物質の1-(3-クロルプロピル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル15.8gを得る。  $n_D^{25} = 1.5678$

適当な出発原料を用い参考例1と同様にして下記化合物を得る。

○ 4-フェニル-1-(3-クロルプロピル)カルボスチリル

無色針状結晶(再結晶溶媒: リグロイン)

融点 136~139℃

-25-

れる各々の行程での目的化合物は、通常の分離手段により容易に単離精製することができる。該分離手段としては、例えば溶媒抽出法、精製法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、プレパラティフ薄層クロマトグラフィー等を例示できる。

尚本発明は光学異性体も当然に包含するものである。

以下に本発明を更に説明するために本発明化合物を合成するための原料化合物の製造例を参考例として、また本発明化合物の製造例を実施例として挙げる。

#### 参考例1

水素化ナトリウム(50%油状)6.0gをヘキサントで3回洗浄し、ジメチルホルムアミド150mlを加えて室温で搅拌下に3,4-ジヒドロカルボ

-24-

○ 4-フェニル-1-(3-クロルプロピル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル

無色針状結晶(再結晶溶媒: ベンゼン-リグロイン)

融点 123~124℃

○ 3-フェニル-1-(3-クロルプロピル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル

無色針状結晶(再結晶溶媒: リグロイン)

融点 71~73℃

○ 1-(5-ブロムペンチル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル

無色油状物、  $n_D^{25} = 1.5708$

#### 参考例2

4-フェニルピペリジン16.0g、1-クロル-3-ブロムプロパン24g及びトリエチルアミン15gをジメチルホルムアミド100mlに溶解し、50~60℃で1時間搅拌する。反応液を

-26-

200 mlの飽和食塩水中に投入し、有機層をクロロホルム抽出し、クロロホルム層を水洗のち脱水してクロロホルムを留去する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製(最上部の主生成物のみを分取する)して無色油状物質の1-クロル-3-(4-フェニルピペリジニル)プロパン15.3 gを得る。このものを減圧蒸留して沸点112~115℃/0.1mmHgの留分11 gを得る。得られる化合物を塩酸塩とし、エタノールから再結晶すると融点167~169℃の無色針状結晶である1-クロル-3-(4-フェニルピペリジニル)プロパン・1塩酸塩が得られる。

## 実施例1

3-フェニル-1-(3-クロロプロピル)-

-27-

ル・1塩酸塩3.9 gを得る。

融点 206~207℃(分解)

## 実施例2~5

適当な出発原料を用い実施例1と同様にして下記化合物を得る。

実施例	化合物	形状 (再結晶溶媒)	融点 (℃)
2	4-フェニル-1-(3-(4-フェニル-1-ピペラジニル)プロピル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1塩酸塩	無色粉末 状結晶 (メタノール)	215 ~219 (分解)
3	1-[3-(4-(3-クロルフェニル)-1-ピペラジニル)プロピル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1塩酸塩	無色鱗片 状結晶 (エタノール)	185 ~186

-29-

3,4-ジヒドロカルボスチリル3.0 g及び沃化ナトリウム1.9 gをアセトン50 mlに混和し、50~60℃で3時間攪拌後ジメチルホルムアミド60 mlを加え、減圧下にアセトンを留去する。残留物にトリエチルアミン2.5 ml及び4-フェニルピペラジニル1.8 gを加え、70~80℃で6時間攪拌後反応液を飽和食塩水200 ml中に入れ、有機層をクロロホルム抽出する。クロロホルム層を水洗、脱水のちクロロホルムを留去して残留物をアセトン30 mlに溶解する。この溶液に5%酢酸アセトン溶液を徐々に加えpH 4.5とし、一晚放置し、析出した結晶を採取し、アセトン洗浄のちエタノールより再結晶して無色鱗片状結晶の3-フェニル-1-[3-(4-フェニル-1-ピペラジニル)プロピル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1塩酸塩

-28-

4	1-[3-(4-(2,5-ジクロルフェニル)-1-ピペラジニル)プロピル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1塩酸塩	無色鱗片 状結晶 (メタノール) (エタノール)	198 ~199
5	1-[3-(4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル)プロピル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1塩酸塩	無色鱗片 状結晶 (エタノール)	167 ~169

## 実施例6

1-(5-ブロムペンチル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル3.0 g及び4-(2,3-ジメチルフェニル)ピペラジニル5.0 gをキシレン60 ml中に混和し、15時間加熱還流する。反応液を水洗のち減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、上方の主生成物を取り、このものをアセトンに溶解し実施例1と同様にして塩酸塩として結晶化させる。得られる

-30-



粗結晶をメタノール-エーテルより再結晶して無色鱗片状結晶の1-(5-(4-(2,3-ジメチルフエニル)-1-ピペラジニル)プロピル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1 硫酸塩1.8 gを得る。

融点 128~130℃

#### 実施例7~10

適当な出発原料を用い実施例6と同様にして下記化合物を得る。

実施例	化 合 物	形 状 (再結晶法)	融 点 (℃)
7	4-フェニル-1-(3-(4-フェニルピペラジニル)プロピル)カルボスチリル・1 硫酸塩	無色粉末状結晶 (メタノール-エーテル)	198 ~199 (分解)

-31-

10 mlを加えて60℃にて6時間加熱撹拌する。反応液を減圧濃縮し残留物に冷水を加え手早くクロロホルム抽出し水洗、脱水して減圧濃縮する。残留物にメタノール60 ml及び4-フェニルピペラジン3.0 gを加えて3時間加熱還流ののち減圧濃縮してメタノールを留去する。残留物をアセトンに溶解し、硫酸アセトン溶液でpH4.5とし、析出してくる結晶をろ取し、アセトン洗浄しエタノールより再結晶して無色粉末状結晶の1-(2-ヒドロキシ-3-(4-フェニル-1-ピペラジニル)プロピル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1 硫酸塩2.7 gを得る。

融点 168~169℃

#### 実施例12

3-フェニル-3,4-ジヒドロカルボスチリル

8 3-フェニル-1-(3-(4-フェニル-1-ピペラジニル)プロピル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1 硫酸塩

無色鱗片状結晶 (エタノール) (分解)  
206  
~207

9 4-メチル-1-(3-(4-(4-シアノフェニル)-1-ピペラジニル)プロピル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1 硫酸塩

無色板状結晶 (メタノール-エタノール)  
185  
~186

10 4-メチル-1-(3-(4-(2,3-ジメチルフエニル)-1-ピペラジニル)プロピル)カルボスチリル・1 硫酸塩 1水和物

無色板状結晶 (エタノール-イソプロパノール)  
186  
~187

#### 実施例11

水素化ナトリウム1.0 gを石油エーテルで3回洗浄し、無水ジメチルホルムアミド(市販品を五酸化リンで脱水後減圧蒸留したもの)30 mlを加え、さらに3,4-ジヒドロカルボスチリル2.9 gを加えて室温で1時間撹拌後エピクロルヒドリン

-32-

4.4 g及び水素化ナトリウム(油状50%)1.2 gをジメチルホルムアミド30 mlに混和し、室温で1時間撹拌後4-フェニル-1-(3-クロロプロピル)ピペラジン3.0 gを加え、60~70℃で5時間撹拌する。反応液を減圧濃縮した後残留物をクロロホルム抽出し、水洗、脱水する。クロロホルムを留去した残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して得られる油状物を硫酸アセトン溶液で結晶化し、さらにエタノールより再結晶して無色鱗片状結晶の3-フェニル-1-(3-(4-フェニル-1-ピペラジニル)プロピル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1 硫酸塩3.9 gを得る。

融点 206~207℃(分解)

#### 実施例13~20

実施例系	化 合 物	形 状 (再結晶溶媒)	融 点 (°C)
13	4-フェニル-1-(3-(4-フェニル-1-ピペラジニル)プロピル)カルボスチリル・1 硫酸塩	無色粉末 状結晶 (メタノール) (エーテル)	198 ~199 (分解)
14	3-フェニル-1-(3-(4-フェニル-1-ピペラジニル)プロピル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1 硫酸塩	無色鱗片 状結晶 (エタノール) (分解)	206 ~207
15	4-フェニル-1-(3-(4-フェニル-1-ピペラジニル)プロピル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1 硫酸塩	無色粉末 状結晶 (メタノール) (分解)	215 ~219
16	1-(3-(4-(3-クロルフェニル)-1-ピペラジニル)プロピル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1 硫酸塩	無色鱗片 状結晶 (エタノール)	185 ~186

特開昭56-49359(10)

17	1-(3-(4-(2,5-ジクロルフェニル)-1-ピペラジニル)プロピル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1 硫酸塩	無色鱗片 状結晶 (メタノール) (エーテル)	198 ~199
18	1-(3-(4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル)プロピル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1 硫酸塩	無色鱗片 状結晶 (エタノール)	167 ~169
19	1-(5-(4-(2,3-ジメチルフェニル)-1-ピペラジニル)プロピル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1 硫酸塩	無色鱗片 状結晶 (メタノール) (エーテル)	128 ~130
20	1-(2-ヒドロキシ-3-(4-フェニル-1-ピペラジニル)プロピル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1 硫酸塩	無色粉末 状結晶 (エタノール)	168 ~169

メタノール

代理人 井理士 三 枝 英 二

-35-

実施例 21

上記実施例6と同様にして4-メチル-1-(3-(4-(2-クロル-6-メチルフェニル)-1-ピペラジニル)プロピル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1 硫酸塩を得る。

無色鱗片状品(イソプロパノール-エタノール)

融点 174~175°C

(以 上)

代理人 井理士 三 枝 英 二

-37-

-522-